

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 2000-342677

(43)Date of publication of application : 12.12.2000

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

(21)Application number : 11-162289

(71)Applicant : NISHIHARA KATSUNARI

(22)Date of filing : 09.06.1999

(72)Inventor : NISHIHARA KATSUNARI

**(54) LIVING BODY MATERIAL FOR MEDICAL PURPOSE****(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To prevent generation of rejection or inflammation by improving compatibility with a living body.

**SOLUTION:** This living body material for medical purposes contains extracted matter from organizations selected from a group comprising digestive organs, livers, pancreases, spleens, kidneys, hearts, blood vessels, and nerves of cartilaginous fishes or body fishes.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination] 11.06.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 25.03.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2003-06964

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 24.04.2003

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-342677  
(P2000-342677A)

(43) 公開日 平成12年12月12日 (2000. 12. 12)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターム(参考)

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

V 4 C 0 8 1

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平11-162289

(22) 出願日

平成11年6月9日 (1999. 6. 9)

(71) 出願人 591107687

西原 克成

東京都新宿区高田馬場2-7-3

(72) 発明者 西原 克成

東京都新宿区高田馬場2-7-3

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔 (外2名)

Fターム(参考) 4C081 AB13 AB18 AB34 AB35 AC03

BA13 BA17 BB08 BC02 CD34

CE01 DA03

(54) 【発明の名称】 医用生体材料

(57) 【要約】

【解決手段】 軟骨魚類または硬骨魚類の消化管、肝臓、脾臓、脾臓、腎臓、心臓、血管および神経からなる群から選ばれる組織からの抽出物を含むことを特徴とする医用生体材料。

【効果】 本発明の医用生体材料は、生体適合性が高いため、拒絶反応や炎症が生じない。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 軟骨魚類または硬骨魚類の消化管、肝臓、脾臓、脾臓、腎臓、心臓、血管および神経からなる群から選ばれる組織からの摘出物を含むことを特徴とする医用生体材料。

【請求項2】 摘出物が軟骨魚類の組織からの摘出物である請求項1記載の医用生体材料。

【請求項3】 哺乳類に移植するための請求項1記載の医用生体材料。

【請求項4】 人工消化管、人工肝臓、人工脾臓、人工脾臓、人工腎臓、人工心臓、人工血管および人工神経から選ばれる請求項1記載の医用生体材料。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、軟骨魚類または硬骨魚類由来の摘出物を含む医用生体材料に関する。より詳細には、前記摘出物を用いた各種インプラント材に応用可能な医用生体材料に関する。

**【0002】**

【従来の技術】外傷や骨腫瘍または先天性の疾患などの病変によって、骨欠損を合併し、その補填が治療上必要とされる場合がある。また、火傷などの外傷によって皮膚に損傷が生じ、特に皮膚の全層または全層に近い欠損が生じ、補填が必要となる場合がある。従来、骨欠損を補填する場合、欠損量が大きくなければ、腸骨や腓骨などの他の部位から採取した自家骨移植で補われてきた。また、欠損量が大きい骨格系の場合には、チタン、アルミナ、ジルコニアなどの金属ないしそれらの酸化物のセラミックス、アパタイトなどのセラミックスおよびそれらの複合材料を用いて人工骨を作製し、これを用いて補われてきた。

【0003】また、皮膚の欠損を補填する場合には、非吸収性または吸収性の薄いシート状の創傷被覆材や人工皮膚が用いられてきた。ここで、創傷被覆材とは単に皮膚損傷部を物理的にカバーするだけの材料をいい、人工皮膚とは皮膚移植にとって代わる可能性を持つ皮膚代替材料をいう。非吸収性の薄いシート状の創傷被覆材としては、ポリウレタン、シリコンなどの薄い弾性のある合成高分子シートなどを挙げることができ、吸収性のものとしては、凍結乾燥豚真皮、キチン、コラーゲン、アルギン酸などが知られている。また、このようなシート状の被覆材ではなく、創傷部に散布し、その上でシートを形成させるセルロース誘導体粉末も知られている。人工皮膚としては、細胞を用いない材料のみから構成された人工皮膚と、ヒトの皮膚細胞を二次元培養した培養皮膚とが知られている。前者の人工皮膚の材料としては、スポンジ状のコラーゲンが知られている。

【0004】上記のような用途に使用する材料は、生体の側から見ると、積極的な機能を発揮しつつ生体になじむ材料であること、すなわち、生体適合性があることが

求められる。生体適合性は、主に組織適合性と血液適合性とに分けることができ、生体適合性の悪い材料を生体内に埋植したり、生体と接触させたりすると、材料から溶出した成分や表面から剥離した磨耗片などが、材料周囲の組織に浸潤したり、血液循環によって全身性の組織反応を引き起こし、組織の壊死など種々の問題を引き起こすことになる。一方、材料側から見ると、生体との接触によっても材料自体が劣化せず、所要の機能を満足できるような物理的・化学的性質などが所定の期間維持されることが必要である。

【0005】さらに、これらの材料は、それらが接合される生体組織との間に機械的性質において大きな差がないこと、すなわち、力学的適合性を備える必要がある。これは、接合部近傍で応力集中や変形の不適合が生じることにより、この部分に破損や異常が起こり、結果的に目的とする機能が発揮されなくなることを防ぐためである。こうした材料はまた、滅菌や消毒を完全に行うことができ、これらの処理に耐える性質のものであることも要求される。

**【0006】**

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述した従来の材料には、幾つかの問題点があることが指摘されている。例えば、金属は非常に強度が高いため、生体機能の代替物の骨格として欠かすことができない。しかし、金属を骨欠損の補填に使用した場合、生体は金属を自己の体の一部とは認識しないため長期の使用では問題がある。また、生体とよなじみやすいセラミックスで金属をコーティングしても、長期の使用によってセラミックスが脱落してしまうという欠点があり、実用化レベルに達していない。また、創傷被覆材や人工皮膚には、主としてコラーゲンが用いられているが、こうしたコラーゲンはウシ由来のものである。こうしたウシ由来のコラーゲンには、抗原性のあることが知られており、特別な処理を行うか、抗原性のない胎児性のコラーゲンを用いる必要がある。

【0007】ヒトの血液には血液型があり、組織には主要組織適合抗原がある。血液型が一致しない血液を輸血すると拒否反応が惹起されて輸血を受けた患者が死亡する場合があることはよく知られている。こうした型としては、ABO式、Rh式、Li式、P式、およびMN式血液型その他の血液型が数多く知られている。このため、輸血や骨髄移植、生体臓器移植の際または生体組織の移植の際に個々の患者に厳密に適合する提供者を探すことは容易ではないが、この型を一致させることが輸血や移植を成功させる上での大きな問題となる。

【0008】こうした問題は、組織と生着させるためまたは組織の再生のためなどに用いられるインプラント材の場合においても同様に生じる。このため、生物由来の材料を用いると望ましい結果が得られると期待される場合においても、組織適合抗原の型の不適合が回避でき

ず、これらが原因となって生着や組織の再生の際に拒絶反応が生じるといった問題がある。ここで、インプラント材とは、医療を目的で体内に埋植して用いる人工デバイスをいう。

【0009】さらに、上述のウシ由来のコラーゲンは、シート状やフィルム状に成型して創傷被覆材または人工皮膚とした場合に、機械的強度がやや弱く、狭い幅で使用する切れ易いという問題点がある。また、これらを人工骨や人工軟骨に使用した場合には、上記の生体適合性の問題に加えて、脆いという問題点がある。加えて、クロイツフェルト・ヤコブ病の原因となるプリオンの効果的な除去方法は未だ実用化されておらず、安全性の面から、早晚、使用できなくなる可能性が大きい。

【0010】神経の損傷もしくは欠損、各種器官の機能不全や外科的切除などによって代替材料が必要とされる場合もある。しかし、従来使用されてきた代替材料では、強度もしくは組織への適合性などの問題は解決されていない。更に、骨、皮膚、筋肉等のごく限られた摘出物を除き、他の動物への移植に成功した例は知られていない。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者は、以上のような問題を解決すべく系統発生的見地から鋭意研究を進めた。その結果、上述した血液型物質と組織適合抗原が進化の過程のあるステージにおいて発生したことを系統発生的研究を通じて確認した。そして、進化の段階を代表する動物について実際に組織の移植実験を行い、拒絶反応が生じるか否かを調べたところ、軟骨魚類または硬骨魚類の腸管、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、心臓、血管および神経からの摘出物を他の動物に移植しても拒絶反応が生じないこと、およびこれら由来の摘出物が強靱であることを見出し、本発明を完成したものである。すなわち、本発明は、以下の発明を包含する。

【0012】(1) 軟骨魚類または硬骨魚類の消化管、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、心臓、血管および神経からなる群から選ばれる組織からの摘出物を含むことを特徴とする医用生体材料。

(2) 摘出物が軟骨魚類の組織からの摘出物である前記(1)に記載の医用生体材料。

(3) 哺乳類に移植するための前記(1)に記載の医用生体材料。

(4) 人工消化管、人工肝臓、人工膵臓、人工脾臓、人工腎臓、人工心臓、人工血管および人工神経から選ばれる前記(1)に記載の医用生体材料。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明の医用生体材料の作製に用いる摘出物を得るために使用する魚類は、軟骨魚類または硬骨魚類である。軟骨魚類としては、板鰐類に属する魚類が好適であり、サメ類もしくはエイ類などを好適に使用することができ、サメ類を最も好適に使用すること

ができる。サメ類としては、シロザメ、ホシザメ、ドチザメ、ネコザメなどを挙げる事ができる。エイ類としては、イトヒキエイ、アカエイ、ノコギリエイなどを挙げる事ができる。

【0014】硬骨魚類とは、少なくとも一部が骨性の内骨格を有し、多くの骨膜で覆われる頭蓋を有する魚類をいい、大型のものと小型のものに大別される。大型の硬骨魚類としては、具体的には、マグロ、カツオ、スズキなどを挙げる事ができる。小型の硬骨魚類としては、シロザメなどのサケ類、マダイ、イシダイなどのタイ類、キンメダイ、ヒカリキンメダイなどのキンメダイ類、マガレイ、ダルマガレイなどのカレイ類、ハマチ、ブリ、もしくはニシンなどを挙げる事ができる。これらの魚類から得られる摘出物は、具体的には、消化管、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、心臓、血管および神経からなる群から選ばれるものである。

【0015】本発明で使用する消化管としては、胃から腸にかけての部分を使用する。肝臓については、軟骨魚類の肝実質臓器をヒトを含む哺乳類の肝臓に切開にて埋入して移植する。膵臓については、軟骨魚類のものを哺乳類の脾臓または膵臓に切開にて埋入して移植する。脾臓については、軟骨魚類または硬骨魚類のものを血液疾患患者の脾臓に切開にて埋入して移植する。腎臓については、軟骨魚類のものを腎実質臓器に切開にて埋入して移植する。心臓については、欠陥部分をそいで大型の硬骨魚類または軟骨魚類のものを被覆して縫合する。神経については、軟骨魚類の脊髄を神経の代用として移植し、あるいは、軟骨魚類の脳を哺乳類に移植する。血管は、軟骨魚類の消化管の内上皮粘膜を除き、反転して用いる。

【0016】これらの軟骨魚類および硬骨魚類からの摘出物が好適なのは、これらの魚類の摘出物である消化管、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、心臓、血管および神経の中に血液型物質や主要組織適合抗原が存在せず、抗原性がないことによる。本発明の医用生体材料の具体例としては、人工消化管、人工肝臓、人工膵臓、人工脾臓、人工腎臓、人工心臓、人工血管および人工神経を挙げる事ができる。

【0017】消化管としては、胃から腸にかけての部分を用い、これらを人工食道や腸の代替生体気管などとして使用することができる。肝臓については、ヒトと、軟骨魚類および硬骨魚類とでは代謝酵素のアイソザイムが異なるが、解毒という点では問題なく使用することができる。膵臓については、ランゲルハンス島を取り出し、これを必要に応じてゲラチンやコラーゲンなどで巻いて移植し、インシュリン産生のために使用することができる。脾臓については、実質臓器を1cm立方にして止血しつつ切開を加えた脾臓に埋入して移植する。肝臓及び膵臓についても同様に、1cm立方のものを止血しつつ切開を加えて数個ずつ移植する。腎臓についても、0.

5 cm立方のものを数個、腎臓に止血しつつ切開を加えて埋入して移植する。心臓については、壊死状の筋肉をそぎ落として、2 cm四方のものを覆って縫合する。血管は大動脈を利用して移植する。血管は消化管を応用する。

【0018】このようにして作製した人工消化管、人工肝臓、人工脾臓、人工脾臓、人工腎臓、人工心臓、人工血管および人工神経は、抗原性が低いために適用後に生体組織と速やかに融合し、傷跡も残りにくい。さらに、本発明の医用生体材料は、人工消化管、人工肝臓、人工脾臓、人工脾臓、人工腎臓、人工心臓、人工血管および人工神経などに成形した後に、放射線または超高圧（例えば、200Mpa）にて滅菌することができ、低温にて無菌的に保存することもできる点からも医用生体材料として好適である。

【0019】本発明の医用生体材料を保存する場合には、具体的には、生理食塩水または海水中にて $-60^{\circ}\text{C}$ の条件で、6ヶ月程度の長期保存が可能である。したがって、緊急に使用する必要が生じたときでも、十分に対処が可能である。本発明の医用生体材料は、従来使用されてきたウシやヒト由来の材料とは異なり、ウイルスによる感染症などのおそれはなく、また、安定して供給されるため、ウシやヒト由来の代替品として好適である。

【0020】

【実施例】以下に本発明を具体例によって具体的に説明

するが、本発明はこれらの具体例に何ら限定されるものではない。

（実施例1）ドチザメ(Triakis)の腸を摘出し、洗浄後に成形し、抗生物質（ゲンタマイシン）含有の生理食塩水中に10分間浸漬した。その後、この腸の摘出物を、チューブ状の状態で長さ2 cmに切り、移植を受ける成犬の血液50 mlを入れた滅菌シャーレ2個に10分ずつ浸漬した後、犬の小腸部に移植した。犬の小腸を切断し、2 cmのドチザメの腸を両端で縫合した。手術後抗生物質（アモキシシリン）を点滴注射した。手術後腸膜炎を発症することなく生着した。2頭の犬に実施して、1カ月後と3カ月後に摘出したが、拒否反応もなく、よく生着していた。組織標本では、魚類に特有の杯細胞(goblet cell)の多い腸管粘膜の像を示していた。原始脊椎動物の組織は、哺乳類の胎児蛋白質でできていることから、成体型に置換されと考えられる。肝臓、脾臓、脾臓及び腎臓は、5 mm立方体の各実質臓器を2頭の成犬(40 kg シェパード)の各臓器に2種類ずつ、止血状態で特殊切開を行い、埋入して移植した。筋肉や軟骨組織の移植時と全く同様に、拒絶されることなく犬の組織に置換されている組織像が観察された。

【0021】

【発明の効果】本発明の医用生体材料は、生体適合性が高いため、拒絶反応や炎症が生じない。